

10/516719

Mod. C.E. - 1-4-7

Rec'd PCT/PTO 02 DEC 2004

PCT/IB 03 / 0 2 4 4 2

21.07.03

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 19 AUG 2003

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N. MI2002 A 001209

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

24 GIU. 2003

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL DIRIGENTE

Ing. DI CARLO

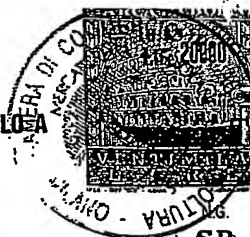
BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **CHEMI S.p.A.** **SP**
 Residenza **CINISELLO BALSAMO (MI)** codice **00148870603**
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Dr. Diego Pallini ed altri** cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**
 via **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

Processo di preparazione di azitromicina ad elevata purezza

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **TURCHETTA Stefano** 3) **CASELLATO Paolo**
 2) **MASSARDO Pietro** 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) **nessuna** _____
 2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

____/____/____
 ____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ **PROV** n. pag. **16** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare).....
 Doc. 2) ☒ **PROV** n. tav. **04** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).....
 Doc. 3) ☒ **RIS** lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale.....
 Doc. 4) ☒ **RIS** designazione inventore.....
 Doc. 5) ☒ **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano.....
 Doc. 6) ☒ **RIS** autorizzazione o atto di cessione.....
 Doc. 7) ☒ nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

____/____/____
 ____/____/____

8) attestati di versamento, totale **XX CENTOOTTANTOTTO/51.- EURO**COMPILATO IL **04/06/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Diego Pallini

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO****MILANO**codice **115**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 001209

Reg. A.

L'anno **DUEMILADUE**

il giorno

QUATTRO

del mese di

GIUGNO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda

GG

rogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 001 REG. A

DATA DI DEPOSITO 04 06 2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

Processo di preparazione di azitromicina ad elevata purezza

L. RIASSUNTO

Si descrive un metodo di preparazione di azitromicina ad elevata purezza, caratterizzato dal fatto che l'intermedio 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A viene cristallizzato ed ottenuto con purezza molto elevata e la successiva reazione di metilazione effettuata su detto intermedio procede con specificità e conversione molto alte, permettendo di ottenere azitromicina di purezza particolarmente elevata.



M. DISEGNO

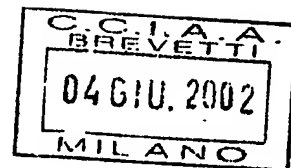
Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

PROCESSO DI PREPARAZIONE DI AZITROMICINA AD ELEVATA
PUREZZA

Titolare: CHEMI S.p.A.

Con sede in : CINISELLO BALSAMO (MI)

Inventori designati: TURCHETTA Stefano, MASSARDO Pietro,
CASELLATO Paolo



MI 2002 A 0 0 1 2 0 9

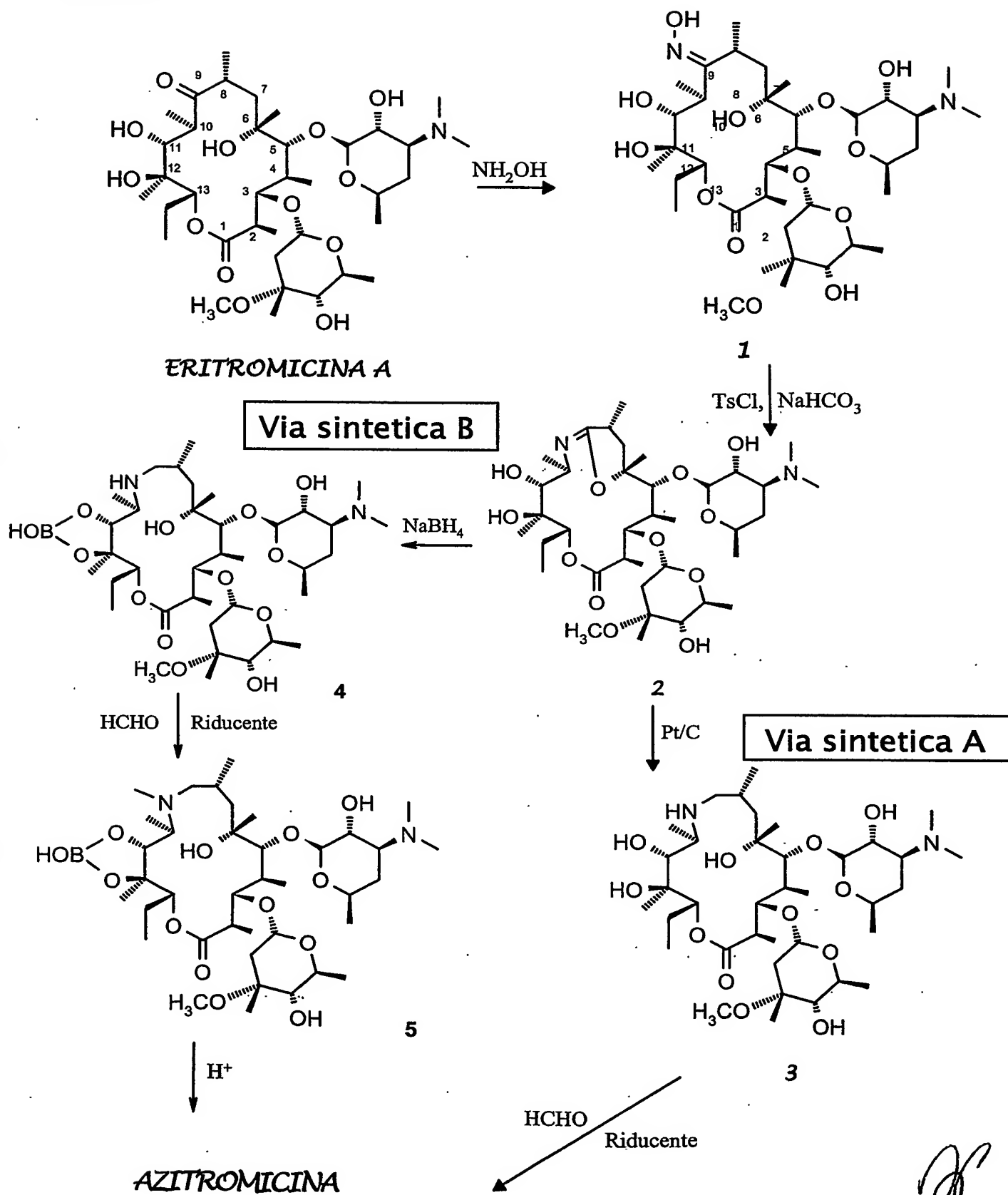
CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo di preparazione di azitromicina ad elevata purezza, caratterizzato dal fatto che l'intermedio 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A viene cristallizzato ed ottenuto con purezza molto elevata e la successiva reazione di metilazione effettuata su detto intermedio procede con specificità e conversione molto alte, permettendo di ottenere azitromicina di purezza particolarmente elevata.

STATO DELLA TECNICA

L'azitromicina è un antibiotico che fa parte della classe dei macrolidi e che mostra elevata attività sia nei confronti dei batteri grampositivi, che gramnegativi.

Essa viene preparata mediante sintesi a partire da eritromicina A, che è un prodotto di fermentazione, seguendo una delle due vie sintetiche descritte nello schema 1 sotto riportato.

Schema 1

La via sintetica A viene descritta per la prima volta in US4328334 e US 4517359. EP827965 descrive l'idrogenazione dell'imminoetere (2) a 9-a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A (3), catalizzata da Pt su carbone a 3-10 atm in solvente costituito da una miscela acqua- acido acetico-metanolo. EP879823 descrive una modifica abbreviata della via A effettuando il passaggio di riduzione e metilazione (da imminoetere 2 a azitromicina) in un solo stadio.

WO0210144 impiega lo schema sintetico A per ottenere un composto finale in forma cristallina anidra.

Tutti i processi sopra descritti che contemplano la via sintetica A prevedono come intermedio il composto (3), che non viene isolato, ma usato direttamente come grezzo di reazione per i successivi passaggi sintetici .

Un'altra serie di brevetti o domande di brevetto riguarda l'applicazione della via sintetica B descritta nel suddetto Schema 1

EP827965 descrive e caratterizza gli intermedi idrogenoortoborati (4) e (5) dello schema 1. WO01100640 descrive un metodo per eliminare efficacemente il gruppo idrogeno -ortoborato dall'intermedio (5) mediante l'uso di solventi poliossidrilati.

WO0215842 utilizza anch'esso la via sintetica B, isolando alla fine della sintesi una forma cristallina di azitromicina anidra.

Qualunque sia la forma fisica in cui viene isolato il prodotto finale (azitromicina cristallina monoidrata, diidrata, cristallina anidra o amorfa), nessuno dei processi descritti dai documenti sopra citati fa riferimento a tecniche sintetiche utili per migliorare la purezza del prodotto finito. La

cristallizzazione finale del prodotto è l'unico metodo citato che può servire allo scopo di purificare il prodotto stesso .

D'altro canto è noto che la purezza di un principio attivo è requisito di importanza fondamentale per la qualità del prodotto stesso dal momento che le impurezze presenti possono influire anche in maniera molto sfavorevole sull'efficacia terapeutica e sulla comparsa di effetti collaterali, che possono pregiudicare l'uso del principio attivo in terapia.

Risulta quindi di grande utilità la messa a punto di un metodo sintetico che permetta di ottenere azitromicina con elevato grado di purezza.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Applicando la via sintetica A descritta nello Schema 1 per sintetizzare azitromicina, è stato sorprendentemente trovato che il prodotto (3) può essere ottenuto in forma cristallina con purezza elevata. La successiva reazione di metilazione secondo Eschweiler - Clarke effettuata su questo prodotto, procede con elevata specificità, portando alla formazione di azitromicina di purezza molto elevata.

Oggetto della presente invenzione è pertanto un processo per preparare azitromicina ad elevata purezza comprendente i seguenti stadi:

- a) reazione di idrogenazione dell'imminoetere (2) con Pt/C per ottenere la 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina (3),
- b) metilazione della 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A proveniente dallo stadio (a) con formaldeide e acido formico,

caratterizzato dal fatto che lo stadio (a) viene condotto in acqua previamente addizionata con acidi fino a raggiungere $\text{pH} \geq 4$, e a fine reazione viene isolata mediante cristallizzazione la 9a-deoxo-9a-aza-9a-



omoeritromicina A.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è pertanto la 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A, in forma cristallina che presenta alla diffrazione ai raggi X alla lunghezza d'onda $K\alpha$ l'immagine esplicitata dalla seguente tabella:

TABELLA 1

Angolo 2θ	d (Å)	Intensità relativa (I/I ₀)
7.285	12.125	100,0
11,290	7,831	57,5
12,595	7,022	64,9
14,590	6,066	58,0
18,405	4,817	61,0
19,320	4,590	40,2
21,005	4,226	32,3
22,355	3,974	35,0
22,800	3,897	38,3
29,630	3,762	31,7

DESCRIZIONE DELLE FIGURE

La figura 1 rappresenta lo spettro XRD, dove in ordinate si riporta il numero di conteggi e in ascissa i valori dell'angolo 2θ .

La fig.2 rappresenta lo spettro IR della 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A in forma cristallina.

La figura 3 rappresenta il relativo spettro $^1\text{H-NMR}$.

La figura 4 rappresenta il relativo spettro $^{13}\text{C-NMR}$

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Lo stadio (a) del processo oggetto della presente invenzione presenta un ulteriore vantaggio, ovvero che viene condotto utilizzando come solvente solo acqua acidificata, pertanto in condizioni decisamente favorevoli rispetto a quelle descritte in letteratura, le quali impiegano come solvente di reazione acido acetico glaciale (EP879823 e US4328334 oppure miscele di acqua alcoli acido acetico (EP827965). Infatti l'imminoetere (2) è instabile sia in acido acetico glaciale, che in miscele acido acetico-acqua-alcoli, dando luogo ad estesa formazione di impurezze a detrimento sia della resa che della purezza del prodotto che si ottiene dall'idrogenazione. Inoltre risulta che miscele acqua- alcoli portano a rapida degradazione dell'ammina secondaria (3), prodotto della reazione di idrogenazione.

Lo stadio (a) viene effettuato preferibilmente mediante previa solubilizzazione a 5°C dell'imminoetere in acqua per aggiunta di un acido fino ad arrivare ad un pH non inferiore a 4,0, preferibilmente tra 4 e 6. L'acido da aggiungere può essere scelto tra acido cloridrico, solforico, fosforico, metansolfonico, acetico, formico. Preferibilmente si impiega acido fosforico.

La soluzione di imminoetere così ottenuta risulta sufficientemente stabile da poter essere idrogenata. La quantità di catalizzatore utilizzata nello stadio (a) può variare tra 50 e 10% rispetto al peso dell'imminoetere caricato. Preferibilmente si impiega Pt/C al 5%, umido al 50%.

L'idrogenazione viene preferibilmente effettuata: ad una pressione



compresa tra 10 e 40 bar, più preferibilmente tra 15 e 25 bar e ancora più preferibilmente a 20 bar per un periodo di tempo compreso tra 12 e 24 ore ad una temperatura compresa tra 0 e 20°C, più preferibilmente tra 10 e 15°C.

La separazione per cristallizzazione della forma cristallina della 9a-deoxo-9a-aza-9-a-omoeritromicina A, ulteriore oggetto della presente invenzione viene preferibilmente effettuata con un metodo che contempla i seguenti stadi:

- i) si elimina il catalizzatore mediante filtrazione e si tratta la miscela di reazione con un solvente organico non miscibile con acqua e successivamente con basi eventualmente disciolte in una soluzione acquosa, si estrae il prodotto, e si evapora il solvente,
- ii) il prodotto proveniente dal precedente stadio viene disciolto in un solvente miscibile con acqua e successivamente si aggiunge acqua in quantità comprese tra 1 e 100 volumi/ volume di solvente organico a temperatura compresa tra -20 e +50°C e si ottiene una sospensione,
- iii) si lascia la sospensione sotto agitazione per un tempo compreso tra 1 e 12 ore,
- iv) si filtra, si lava con acqua e si essicca il prodotto in stufa a 40°C sotto vuoto a 40 mmHg per 12 ore.

La base impiegata nello stadio (i) del metodo di cristallizzazione oggetto della presente invenzione è una base inorganica preferibilmente scelta tra NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, ammoniacale oppure una base organica quale trietilammina, mentre il solvente organico impiegato nello stesso

stadio del metodo di cristallizzazione della 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A in forma cristallina, è generalmente scelto tra idrocarburi, eteri, esteri, solventi clorurati; preferibilmente è scelto tra cicloesano, toluene, acetato di etile, acetato di isopropile, etere etilico, isopropiletere, metilterbutiletere, diclorometano.

Nello stadio (ii) del metodo di cristallizzazione oggetto della presente invenzione si preferisce utilizzare come solvente organico miscibile in acqua l'acetone; in questo caso la quantità di acqua da aggiungere a detto solvente è preferibilmente 2 volte il volume di detto solvente.

La temperatura alla quale si conduce lo stadio (iii) è preferibilmente compresa preferibilmente compresa tra 20 e 25°C.

La 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A in forma cristallina presenta spettro XRD indicato in Figura 1, di cui i valori dell'angolo 2θ e la distanza d (Å) dei picchi più rilevanti sono riportati nella suddetta tabella 1, lo spettro IR viene riportato in figura 2, lo spettro $^1\text{H-NMR}$ in Figura 3, lo spettro $^{13}\text{C-NMR}$ in Figura 4.

La resa in prodotto cristallizzato è del 78-80%. Il prodotto cristallino ottenuto viene quindi trasformato in azitromicina per metilazione secondo il metodo Eschweiler-Clarke, come descritto in letteratura. In particolare il prodotto cristallino viene disciolto in solvente organico quale acetato di isopropile, acetone, diclorometano, acetonitrile, più preferibilmente si impiega acetato di isopropile e alla soluzione viene aggiunta formaldeide sotto forma di paraformaldeide, triossano o soluzione acquosa di formaldeide al 30%; opzionalmente alla miscela viene aggiunta trietilammina. Successivamente si aggiunge acido formico. La miscela



Handwritten signature or initials.

così ottenuta viene portata a riflusso e così mantenuta per un periodo di tempo compreso tra 2 e 16 ore, preferibilmente per 4 ore, quindi la miscela viene raffreddata, addizionata con acqua e trattata con basi. Le fasi vengono separate e quella acquosa viene riestratta con solvente organico. Gli estratti organici contenenti azitromicina grezza vengono riuniti ed evaporati fino a secchezza e successivamente ripresi con etanolo. La soluzione etanolica viene infine portata a 40-50°C e addizionata lentamente con acqua, come descritto in USP4,474,768. Precipita in tal modo azitromicina monoidrata cristallina, che viene filtrata, lavata con acqua e seccata a 40°C. per 12 ore con pressione residua di 40-50 mm Hg.

All'analisi TLC e HPLC il prodotto cristallino ottenuto mostra un quadro di impurezze decisamente inferiore a quello di campioni commerciali dello stesso prodotto.

Si riportano i seguenti esempi a scopo illustrativo ma non limitativo del processo di preparazione di azitromicina ad elevata purezza oggetto della presente invenzione.

ESEMPIO 1

Preparazione di 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A in forma cristallina

In un reattore da 2 l munito di agitazione meccanica si caricano 156 g di imminoetere (2) calcolati come anidri e 1240 ml di acqua deionizzata. Si porta la sospensione a 5°C e ad essa si aggiungono 35,3 ml di acido fosforico all'85%, osservando la dissoluzione del prodotto, il pH della soluzione così ottenuta è compreso tra 4 e 4,5.

In un autoclave da 3l si caricano 78 g di Pt/C al 5%, umido al 50%, seguiti dalla soluzione di imminioetere preparata precedentemente. Si porta la temperatura della sospensione a 15°C, quindi dopo aver effettuato 3 cicli di lavaggio vuoto – azoto, si carica il reattore con idrogeno alla pressione di 20 bar. Si lascia in tali condizioni per 24 ore al termine delle quali si sfiata l'idrogenatore, effettuando 3 cicli di lavaggio vuoto-azoto. Si filtra quindi il catalizzatore e la soluzione risultante viene addizionata con 300 ml di acetato di isopropile e successivamente trattata con 110 ml di sodio idrossido al 30%. La fase organica viene allontanata e quella acquosa viene estratta ancora con 300 ml di acetato di isopropile.

Le fasi organiche riunite vengono evaporate a residuo e riprese con 320 ml di acetone, ottenendo una soluzione. Alla soluzione vengono quindi aggiunti lentamente 640 ml di acqua deionizzata, che progressivamente rendono torbida la miscela, fino a far precipitare un prodotto cristallino pesante.

Si lascia maturare il cristallo a temperatura ambiente per 4 ore, quindi si filtra il solido e si lava con 200 ml di acqua deionizzata. Il prodotto è scaricato e seccato a 40°C per 12 ore ad una pressione residua di 400 mm Hg ed è costituito da 9-a-deoxo-9-a-aza-9-a-omoeritromicina A cristallina, che presenta alla diffrazione ai raggi X alla lunghezza d'onda $K\alpha$ l'immagine esplicitata dalla suddetta Tabella 1 e dalla Figura 1, gli spettri IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR riportati rispettivamente alle Figure 2-4.

ESEMPIO 2

Preparazione dell'azitromicina monoidrata cristallina

In un reattore da 2l equipaggiato con agitazione meccanica, refrigerante

e termometro vengono caricati 100 g di 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A cristallina ottenuta come descritto nell'esempio precedente, 9,2 g di paraformaldeide, 44,9 ml di trietilammina e 603 ml di isopropilacetato. Si porta quindi la miscela a 50°C e si aggiungono 12,2 ml di acido formico. La miscela eterogenea viene portata a 70°C e mantenuta in tali condizioni per 4 ore al termine delle quali si raffredda a temperatura ambiente e si aggiungono alla miscela 320 ml di acqua deionizzata, trattando con 12,8 ml di sodio idrossido al 30%.

Si separano le fasi e quella acquosa viene estratta ancora una volta con 192 ml di isopropilacetato. Quindi gli estratti organici riuniti vengono evaporati sino a secchezza e ripresi con 225 ml di etanolo assoluto. Alla soluzione ottenuta, portata a 50°C, vengono aggiunti lentamente 675 ml di acqua deionizzata, osservando il progressivo intorbidamento della miscela, che col tempo dà origine ad una sospensione di materiale cristallino. La miscela è mantenuta a 20-25°C per 4 ore, quindi è filtrata e lavata con 130 ml di acqua deionizzata. Il solido cristallino viene scaricato e seccato a 40°C per 12 ore ad una pressione residua di 40 mm Hg. Il solido secco costituito da azitromicina cristallina, pesa 96,1 g (resa 95%). I dati spettroscopici (IR, NMR XRD) e lo spettro confermano trattarsi di azitromicina monoidrata cristallina. Le analisi TLC e HPLC confermano che la azitromicina monoidrata ottenuta secondo questo esempio presenta purezza superiore al corrispondente prodotto in forma monoidrata ottenuto secondo quanto descritto in USP4,474,768.



RIVENDICAZIONI

1. Processo di preparazione di azitromicina ad alta purezza comprendente i seguenti stadi:

a) reazione di idrogenazione dell'imminoetere (2) con Pt/C per ottenere la 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina,

b) metilazione della 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A (3) proveniente dallo stadio (a) con formaldeide e acido formico,

caratterizzato dal fatto che lo stadio (a) viene condotto in acqua previamente addizionata con acidi fino a raggiungere $\text{pH} \geq 4$, e, a fine reazione, si isola mediante cristallizzazione la 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che lo stadio (a) viene effettuato mediante previa solubilizzazione a 5°C dell'imminoetere in acqua per aggiunta di un acido fino ad un pH non inferiore a circa 4.

3. Processo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che il pH è compreso tra circa 4 e circa 6.

4. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, caratterizzato dal fatto che detto acido è acido fosforico.

5. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, caratterizzato dal fatto che lo stadio (a) viene condotto a pressione compresa tra circa 10 e circa 40 bar,

6. Processo secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detta pressione è compresa tra circa 15 e circa 25 bar.

7. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6,



caratterizzato dal fatto che lo stadio (a) viene condotto a temperatura compresa tra circa 0 e circa 20°C.

8. Processo secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che lo stadio (a) viene condotto a temperatura compresa tra circa 10 e circa 15°C.

9. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, caratterizzato dal fatto che la separazione per cristallizzazione della forma cristallina della 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A, viene effettuata con un metodo che comprende i seguenti stadi:

- i) si elimina il catalizzatore mediante filtrazione e si tratta la miscela di reazione con un solvente organico non miscibile con acqua e successivamente con basi eventualmente disciolte in una soluzione acquosa, si estrae il prodotto, e si evapora il solvente,
- ii) il prodotto proveniente dal precedente stadio viene disciolto in un solvente miscibile con acqua e successivamente si aggiunge acqua in quantità comprese tra circa 1 e circa 100 volumi/ volume di solvente organico a temperatura compresa tra circa -20 e +50°C e si ottiene una sospensione,
- iii) si lascia la sospensione sotto agitazione per un tempo compreso tra 1 e 12 ore,
- iv) si filtra, si lava con acqua e si essicca il prodotto in stufa a circa 40°C sotto vuoto a 40 mm Hg per 12 ore.

10. Processo secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che nello stadio (i) del metodo di cristallizzazione la base è scelta tra NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, ammoniaca e trietilammina.

11. Processo secondo la rivendicazione 9 o 10, caratterizzato dal fatto che detto solvente organico immiscibile in acqua è scelto nel gruppo costituito da cicloesano, toluene, acetato di etile, acetato di isopropile, etere etilico, isopropiletere, metilterbutiletere, diclorometano.
12. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9-11, caratterizzato dal fatto che nello stadio (ii) si impiega come solvente di cristallizzazione acetone e l'acqua viene aggiunta in ragione di circa 2 volumi/volume di acetone.
13. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9 - 12, caratterizzato dal fatto che la temperatura è compresa tra circa 20 e circa 25°C.
14. 9a-deoxo-9a-aza-9a-omoeritromicina A, in forma cristallina che presenta alla diffrazione ai raggi X alla lunghezza d'onda $K\alpha$ l'immagine esplicitata dalla seguente tabella:

TABELLA 1

Angolo 2θ	d (Å)	Intensità relativa (I/I_0)
7,285	12,125	100,0
11,290	7,831	57,5
12,595	7,022	64,9
14,590	6,066	58,0
18,405	4,817	61,0
19,320	4,590	40,2
21,005	4,226	32,3
22,355	3,974	35,0
22,800	3,897	38,3
29,630	3,762	31,7

(ASE/lm)

Milano, li 4 giugno 2002

p. CHEMI S.p.A.

il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.





NOTAR BARTOLO & GERVASI S.p.A.

[Handwritten signature]

MI 2002 A 0 0 1 2 0 0

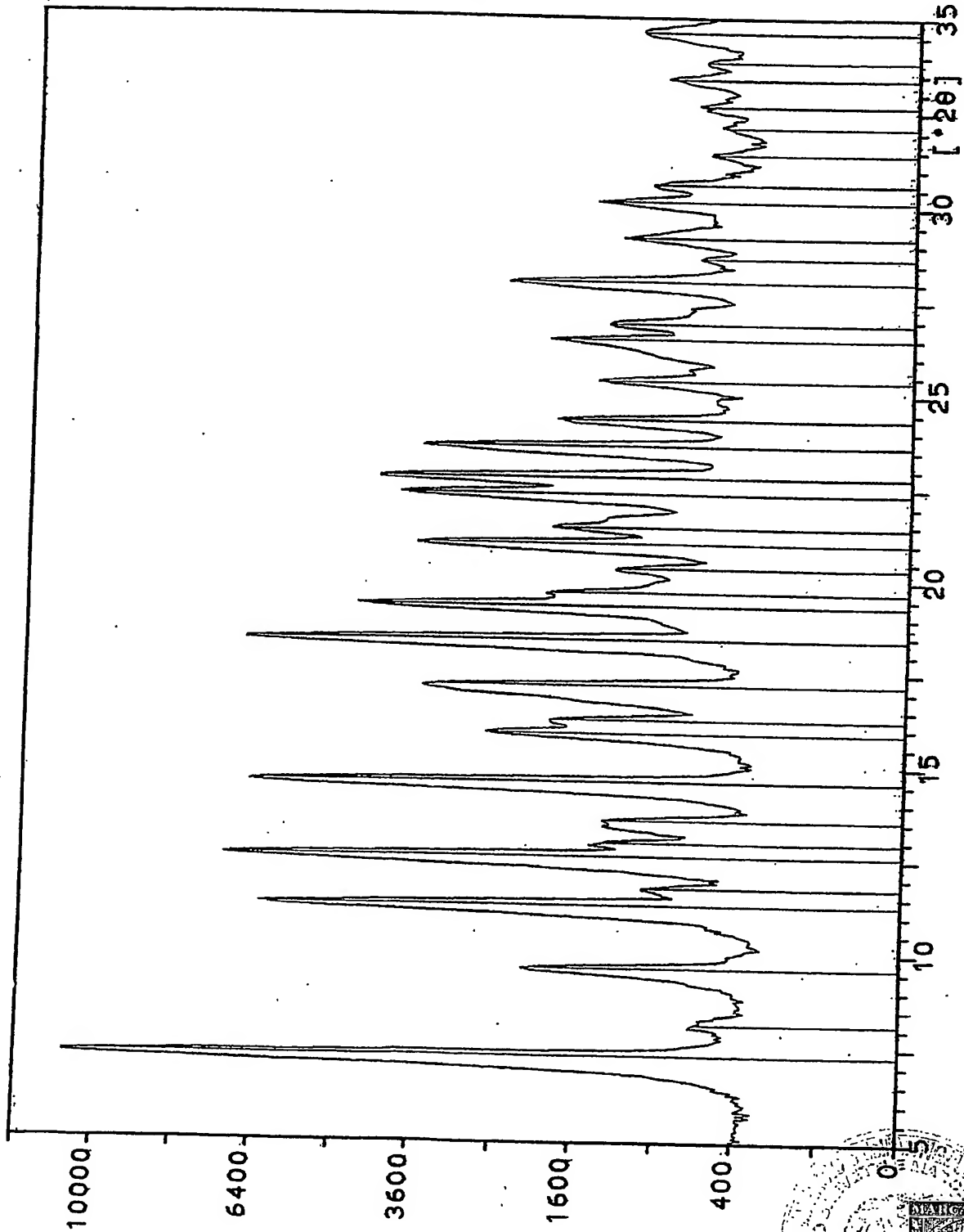
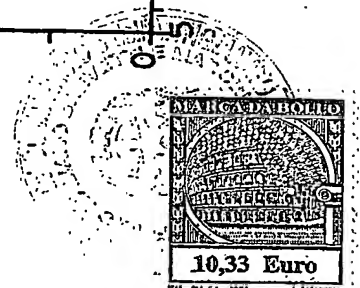


FIGURA 1



MI 2002 A 001209



NOTAR BARTOLO GERVASI S.p.A.

[Handwritten signature]

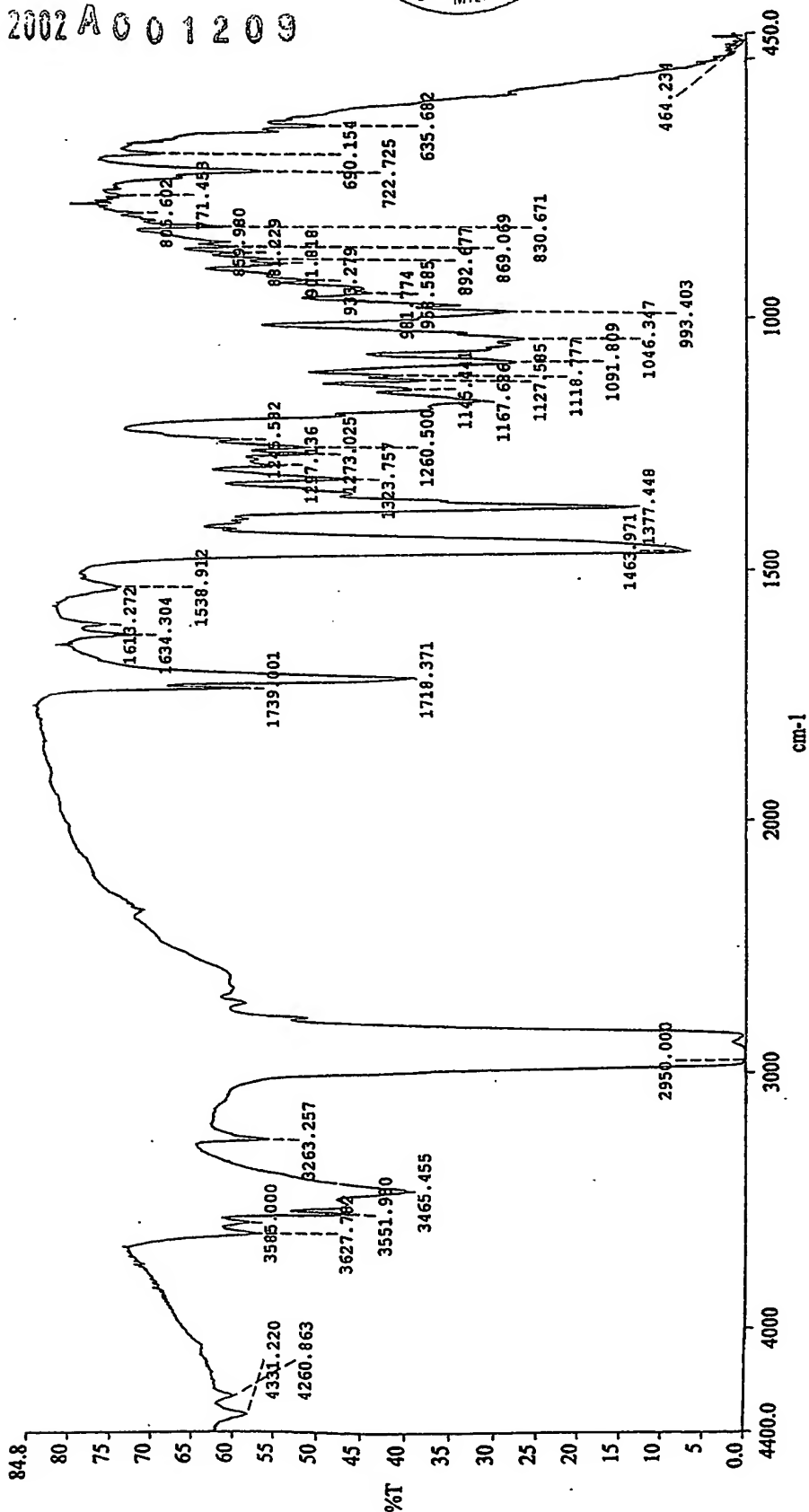
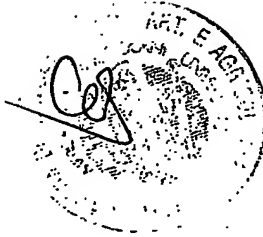


FIGURA 2



Thin

MI 2002 A 0 0 1 2 0 9

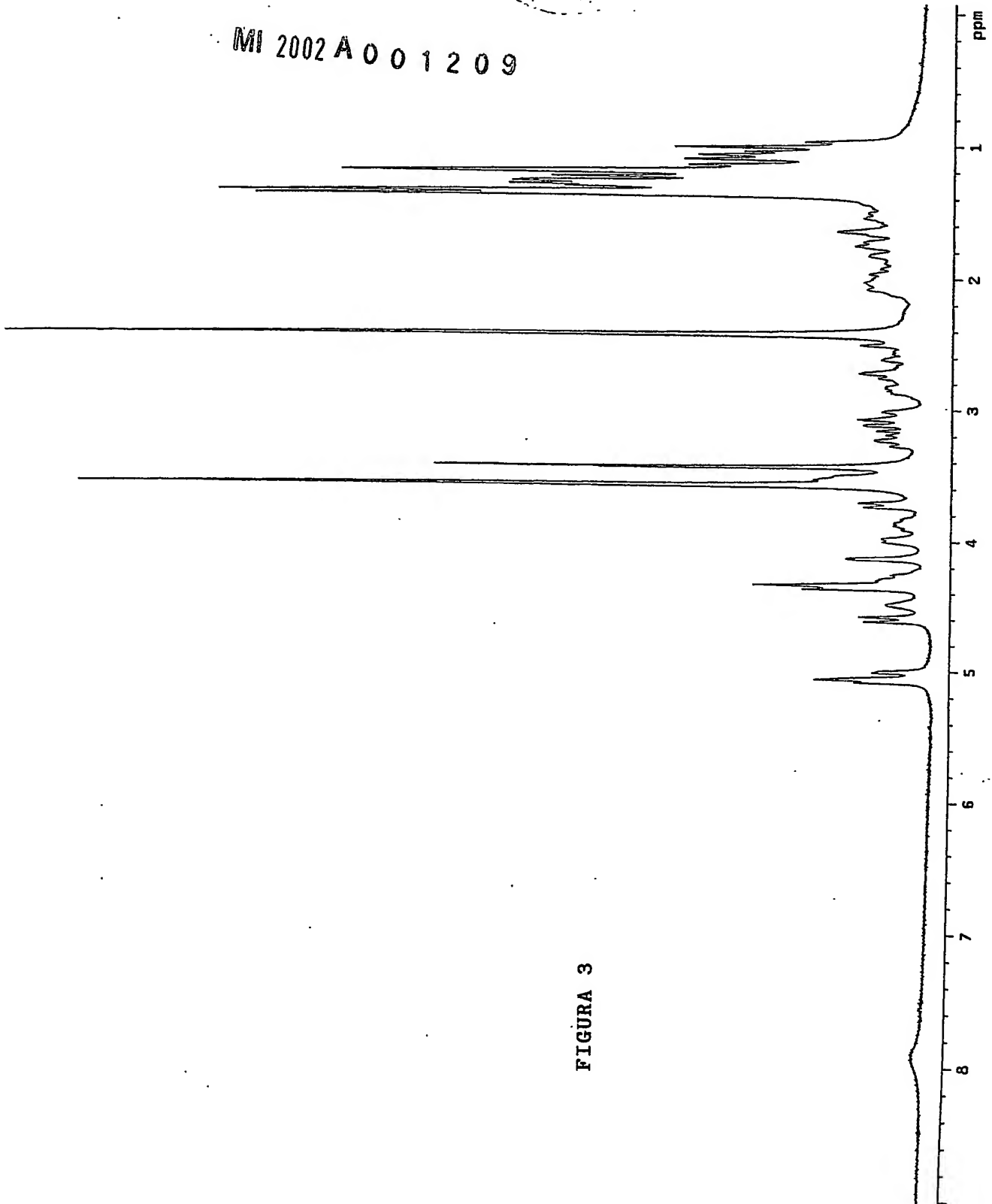


FIGURA 3

[Handwritten signature]



MI 2002 A 0 0 1 2 0 9

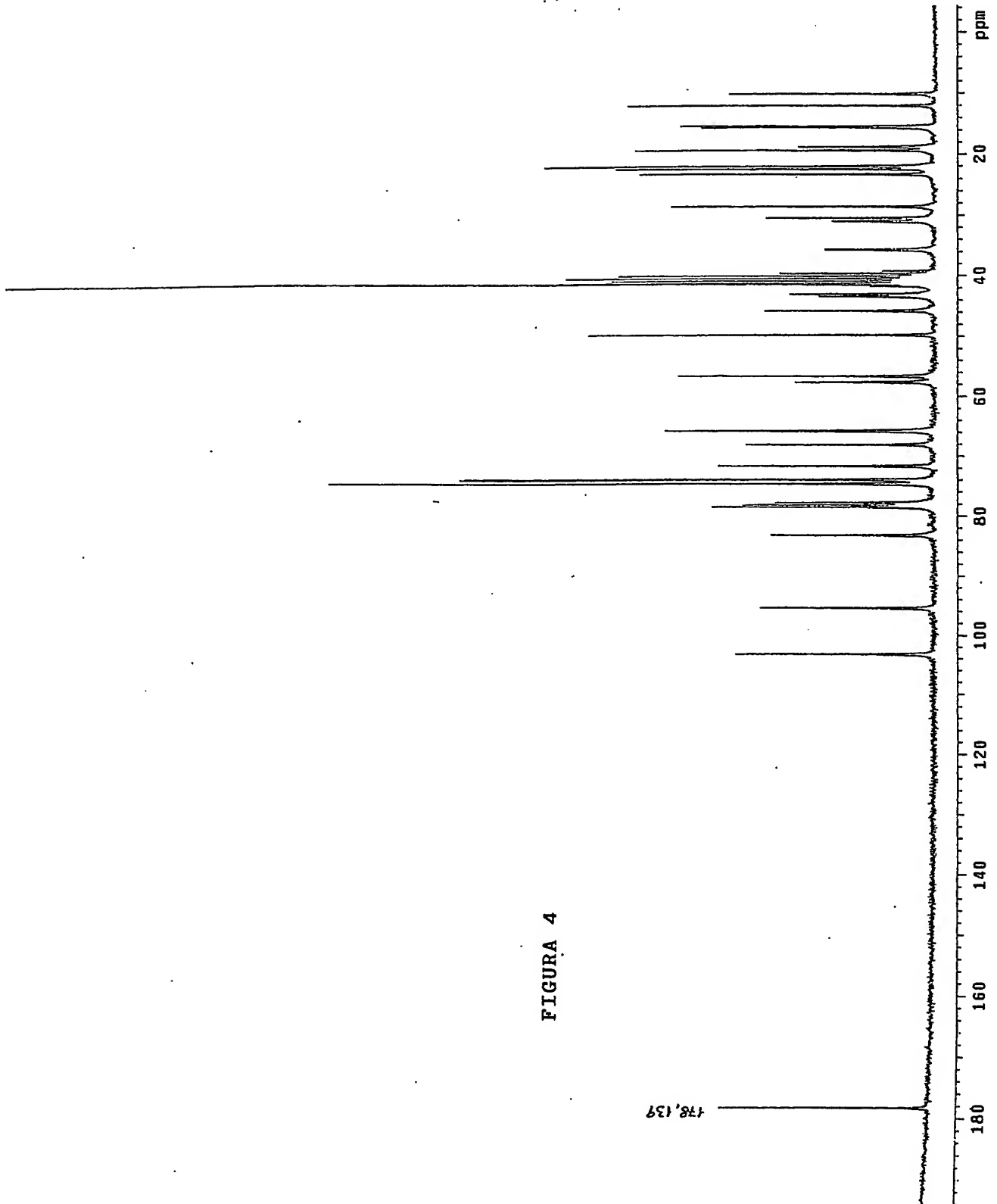


FIGURA 4

178.139

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.